

Année 1971

N°

THESE

Pour le

93

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GÉRARD SLAMA

Né le 3 Avril 1940 à MONTGOLFIER (Algérie)

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1^{er} Décembre 1971

EVOLUTION DU TAUX PLASMATIQUE DE L'HORMONE DE CROISSANCE
DANS TRENTE TROIS CAS D'ACIDOCETOSES DIABETIQUES SEVERES
EFFET DU NICOTINATE DE SODIUM.

Président : Monsieur M. DEROT. Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

par

Monsieur Gérard SLAMA

Interne des Hôpitaux de Paris

né à MONTGOLFIER (ALGERIE)

le 3 avril 1940

Présentée et soutenue publiquement le :

EVOLUTION DU TAUX PLASMATIQUE DE L'HORMONE DE

CROISSANCE DANS TRENTE-TROIS CAS D'ACIDO-

CETOSES DIABETIQUES SEVERES

EFFET DU NICOTINATE DE SODIUM

Président de Thèse : Monsieur le Professeur M. DEROT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE

Année 1901

THÈSE

pour le

DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Monsieur Georges STANG
Interne des Hôpitaux de Paris
N° 1. - L'HYPERTENSION (ARTERIELLE)
le 2 avril 1901

Présentée et soutenue publiquement le :



EXPOSITION DU FAUC L'HYPERTENSION DE L'ARTÈRE DE
CRÉATION DANS L'ÉTAT-TROIS CAS D'ACID-
ETAT DIABÉTIQUE SÉVÈRE
EFFET DU NITRATE DE SODIUM

Président de l'École : Monsieur le Professeur M. DEBOUT

A mes Parents,
qui m'ont transmis l'essentiel.
Chacun de mes efforts a d'abord été le leur,
mes succès leur récompense.

A Josiane, ma Femme,
A mes Enfants,
avec toute ma tendresse.

A M. et M. SUISSA
avec ma filiale affection.

A toute ma Famille.

A Monsieur le Professeur Maurice DEROT,
de l'Académie de Médecine,
qui nous a accueilli avec bienveillance
dans son service,
nous a enseigné,
a bien voulu présider notre thèse.
Qu'il reçoive ici l'expression de toute
notre respectueuse gratitude.

A ses Assistants, Messieurs les Professeurs
Agrégés Georges TCHOBROUTSKY et Roger ASSAN.
Le merveilleux enseignement qu'ils nous don-
nent suffirait à forcer notre gratitude.
Leur amitié nous honore. Puissions-nous
toujours la mériter.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS,
qui le premier nous a guidé sur la voie
de l'endocrinologie.
Qu'il soit remercié de sa chaleureuse
présence et de son enseignement.

A Monsieur le Professeur J. SEBAOUN
et Madame le Professeur Agrégé G. DELZANT,

nulle part mieux qu'à leurs côtés nous ne
nous sommes senti heureux de travailler.
Avec notre reconnaissance et notre affec-
tueux attachement.

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE,

qui a été pour nous le premier contact avec
l'endocrinologie.

En remerciement de son précieux enseignement
et en témoignage de notre profond respect.

Aux Docteurs

G. VALLEE, Professeur Agrégé

P. GODEAU, Professeur Agrégé

M. TUTIN.

A nos Maîtres d'Externat :

Alger : Le Docteur J. DUCASSOU
Le Docteur E. HADIDA

Paris : Le Professeur G. CORDIER (in memoriam)
Le Professeur F. SIGUIER
Le Professeur M. DEROT
Le Professeur J. CAROLI
Le Professeur H. BRICAIRE
Le Professeur J. LENEGRE
Le Professeur R. MERGER
Le Professeur R. LAPLANE
Le Professeur L. MICHAUX

A nos Maîtres d'Internat :

Le Professeur H. BOUR
Le Professeur M. DEROT
Le Professeur GILBERT-DREYFUS
Le Professeur G. VALLEE
Le Professeur F. SIGUIER
Le Professeur J. SEBAOUN
Le Professeur J. LAPRESLE
Le Professeur H. BRICAIRE

INTRODUCTION

Au cours des acido-cétoses diabétiques sévères, il a été observé par UNGER (1965) et par CRYER et DAUGHADAY (1970) un taux plasmatique élevé d'hormone de croissance (S.T.H.).

UNGER (1965) suggère que cette sécrétion de S.T.H. est due au défaut d'utilisation cellulaire du glucose, du fait du manque d'insuline, et ce en dépit de l'hyperglycémie.

CRYER et DAUGHADAY (1970) ont montré que, pour un défaut de sécrétion d'insuline similaire, le taux plasmatique de la S.T.H. varie dans de larges proportions, et que la sécrétion de S.T.H. survient après le début du traitement, à un moment où l'utilisation cellulaire de glucose est probablement améliorée.

Nous avons étudié une série de 33 sujets présentant une acido-cétose diabétique sévère, et testé les effets d'un puissant agent antilipolytique, le nicotinate de sodium, sur la sécrétion de somathormone.

Nous postulons qu'une réduction rapide de la lipolyse, marquée par une chute spectaculaire des acides gras libres (A.G.L.) et du glycérol plasmatiques, peut jouer un rôle important dans l'augmentation secondairement observée dans la sécrétion de l'hormone de croissance.

Il a été montré par ailleurs par IRIE, SAKUMA, TSUSHIMA, SHIZUME et NAKAO (1967) et par IRIE, TSUSHIMA et SAKUMA (1970) que l'acide nicotinique augmente la sécrétion de somathormone chez le sujet normal.

MATERIEL ET METHODES

Trente-trois cas d'acido-cétoses sévères (bicarbonates < 10 mEq) chez 29 diabétiques ont été divisés par randomisation en 2 groupes respectivement traités par insuline et insuline plus nicotinate de sodium ; les quantités de liquides et d'électrolytes administrés étaient standardisées (ASSAN, AUBERT, SOUCHAL, TCHOBROUTSKY et DEROT, 1969). L'insuline ordinaire a été administrée suivant une posologie identique pour tous les malades, à savoir, à l'arrivée 100 I.U. intra-veineuses et 200 I.U. sous-cutanées, puis 100 I.U. intra-veineuses toutes les heures jusqu'à disparition des corps cétoniques urinaires appréciée par les comprimés Acetest*. Le nicotinate de sodium a été administré à la posologie de 500 mg toutes les heures en perfusion continue mélangé aux liquides de perfusion.

Les échantillons de sang ont été prélevés au temps zéro, avant tout traitement, puis toutes les deux heures pendant 8 heures.

Les prélèvements ont été recueillis sur héparine, immédiatement centrifugés à $+ 4^{\circ}\text{C}$, les plasmas séparés et congelés à $- 18^{\circ}\text{C}$.

La S.T.H. a été dosée par la méthode radioimmunologique, suivant le principe général de YALOW et BERSON (1959). La séparation de l'hormone libre et de celle liée à l'anticorps a été faite avec de la terre de Fuller (ROSSELIN, DOLAIS et FREYCHET, 1969).

Les valeurs de S.T.H. sont exprimées en nanogrammes de STH "HS 705 A" (Pr. A.E. WILHELM) (2 I.U./mg).

Les glycémies ont été dosées par la méthode à la glucose oxydase (HUGGUETT et NIXON, 1957), utilisant les réactifs Boehringer ; les acides gras libres ont été dosés par la méthode de Dole et Meinertz (1960), modifiée par TROUT (1965) et le glycérol par la méthode de SPINELLA et MAGER (1966).

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I - Avant tout traitement, la moyenne globale des valeurs initiales de S.T.H. plasmatique est élevée (Tableaux I et II, figure 1). Les variations individuelles en sont importantes, comprises entre moins de 0,4 ng/ml et 48 ng/ml. Des valeurs vraiment basses, inférieures à 2 ng/ml, ont été observées dans 4 cas. Dans 10 cas (sur 30 valeurs initiales mesurées), la concentration initiale était basse, au dessous de 5 ng/ml.

A la 2ème heure de traitement, les valeurs doublent, puis décroissent. Dans 4 cas, aucune sécrétion de STH n'a été observée pendant 8 heures.

II - Quand le nicotinate de sodium est employé, une augmentation notable (mais non significative) du taux plasmatique de STH est observée à la 2ème heure et la décroissance entre la 6ème et la 8ème heure du traitement est significativement moins importante (figure 1).

Malgré la randomisation au départ, les valeurs moyennes du glycérol plasmatique et de la glycémie étaient plus basses dans le groupe traité par le nicotinate que dans le premier groupe, mais la différence n'est pas significative (figures 2 et 3).

Durant le traitement, la glycémie chute de façon similaire dans les 2 groupes et on n'observe aucune différence significative.

La chute du glycérol libre et des acides gras libres (figures 3 est significativement moins importante à la 6ème et à la 8ème heures chez les sujets traités par le nicotinate de sodium que chez les sujets traités à l'insuline seule (le temps étant compté à partir du pic maximum de STH).

III - Cette étude confirme que le taux plasmatique de STH est en général élevé dans l'acido-cétose diabétique.

Il est aussi montré que le comportement individuel varie grandement et est sans rapport avec la sévérité de l'acido-cétose.

La capacité de sécrétion de la STH est évidente chez 2 patients ayant eu une récurrence de leur acido-cétose : chez un sujet (4 comas!), une sécrétion très élevée de STH a été observée 4 fois, chez un autre aucune

élévation n'a été détectée à l'occasion de 2 acido-cétoses successives.

Aucune influence de l'âge ou du sexe n'a été trouvée.

Ces résultats indiquent aussi que la sécrétion de STH augmente après l'institution du traitement et que l'adjonction de nicotinate de sodium à l'insulinothérapie contribue à maintenir un taux élevé de STH plasmatique, alors que le taux du glycérol plasmatique et des A.G.L. chute plus intensément.

DISCUSSION

Nous envisagerons successivement :

- en matière d'introduction à la discussion :

I - Le mécanisme d'action du nicotinate de sodium sur la lipolyse.

II - L'état et la régulation de l'hormone de croissance (S.T.H.) chez le diabétique, en dehors de l'acido-cétose.

III - Nous entamerons ensuite la discussion au sujet des variations de l'hormonémie de croissance au cours du coma diabétique, et nous discuterons successivement :

A - La signification de la valeur de départ élevée en STH

1 - rôle du glucose et du défaut d'utilisation intra-cellulaire du glucose ;

2 - rôle des stimuli non spécifiques. Les stress. Les catécholamines ;

3 - rôle des acides aminés.

B - Interprétation de l'élévation secondaire de la STH :

1 - action du nicotinate de sodium ;

2 - rôle joué par les acides gras libres dans la sécrétion de S.T.H.

IV - Conclusion.

I - MECANISME D'ACTION DU NICOTINATE DE SODIUM SUR LA LIPO- LYSE

L'action inhibitrice de ce corps sur la lipolyse a été démontrée en particulier par CARLSON et ÖRÖ, qui ont observé qu'une injection préalable d'acide nicotinique à des chiens était capable d'empêcher la libération d'A.G.L. habituellement induite par la norepinephrine.

Des études préalables in vitro sur le tissu adipeux avaient d'ailleurs montré que l'acide nicotinique n'a aucune action sur la libération de base du glycérol par la cellule adipeuse, mais par contre est capable d'inhiber la libération induite normalement par la norepinephrine. Ainsi était montrée l'action de l'acide nicotinique, nulle sur l'activité lipasique (BJÖRNTORP) mais inhibitrice sur l'activité lipasique hormono-sensible. C'est donc au niveau de l'activation de la triglycéride lipase qu'agit l'acide nicotinique et plus particulièrement au niveau de l'AMP cyclique.

Rappelons que l'AMP cyclique est formée à partir de l'acide triphosphorique (figure 5) sous l'action d'une kinase : la cyclase.

Sous l'effet d'une autre kinase : la phosphodiesterase, l'AMP cyclique est transformé en AMP non cyclique.

C'est l'AMP cyclique qui, pour ce qui est de la lipolyse, active la triglycéride-lipase inactive en lipase active, permettant ainsi l'hydrolyse des triglycérides en AGL et glycérol, témoins donc de cette lipolyse.

L'acide nicotinique a deux points d'impact possibles sur la synthèse de l'AMP cyclique :

- soit, comme l'a suggéré KRISHNA, en stimulant la phosphodiesterase (comme le fait l'imidazole), et en facilitant donc la transformation d'AMPc en AMP (hypothèse qui semble actuellement écartée) ;

- soit, et c'est l'hypothèse actuellement retenue, en empêchant la formation ou l'activité de la cyclase (comme le fait par ailleurs l'insuline et les prostaglandines par exemple).

Quoiqu'il en soit, il a été montré que l'acide nicotinique diminue la teneur endocellulaire en AMPc.

II - TAUX PLASMATIQUES D'HORMONE DE CROISSANCE CHEZ LE DIABETIQUE EN DEHORS DE L'ACIDO-CETOSE

Chez les diabétiques insulino-dépendants, il a été observé de grandes variations spontanées de la S.T.H. à jeun, en particulier chez le sujet mal contrôlé (TCHOBRUTSKY et coll.).

Chez les sujets insulino-dépendants, l'administration d'insuline ayant été faite la veille de l'exploration, il est possible que les valeurs souvent élevées, observées à jeun ou très variables à 15, 20 minutes d'intervalle, soient dues à des anomalies dans l'utilisation cellulaire du glucose, dans les heures précédant l'exploration, ou soient le reflet de la variation nocturne importante de la glycémie.

Ces anomalies des taux à jeun sont fréquentes chez le diabétique insulino-prive déséquilibré, et aussi chez les sujets non insulino-dépendants mal contrôlés.

D'autres auteurs ont noté au cours de diabètes juvéniles de découverte récente, et non encore traités, des valeurs parfois élevées de S.T.H. avec d'amples fluctuations (HANSEN et JOHANSEN, 1970) ; des valeurs élevées et variables ont été observées chez des diabétiques instables (MOLNAR, ACKERMAN, ROSEVEAR, GATEWOOD, MOXNESS, 1968). Chez des diabétiques juvéniles, soumis à un exercice musculaire modéré, incapable d'élever la STH de sujets normaux, il a été trouvé une élévation importante de la STH, que les patients soient ou non traités (HANSEN, 1970).

Seulement chez les diabétiques traités à l'insuline et extrêmement bien contrôlés (avec des valeurs de la glycémie à jeun entre 0,60 et 1 g/l), il a été noté une réduction significative de l'élévation du taux de STH au cours du travail.

A l'inverse, chez des enfants diabétiques, une sécrétion normale d'hormone de croissance a été constatée par d'autres groupes (PARKER et al, 1968 ; BAKER et al, 1969).

Chez les diabétiques de la maturité, la sécrétion de l'hormone de croissance, en terme de moyenne, n'est pas modifiée lorsque n'existe pas d'obésité (VALON, GLICK, ROTH, 1965 ; TCHOBRUTSKY et al, 1969).

Les diabétiques réagissent à la stimulation par l'arginine (TCHOBROUTSKY et al, 1966 ; TCHOBROUTSKY et al, 1969), contrairement à ce qu'avaient trouvé d'autres auteurs (MERIMEE et al, 1966) sur des séries plus limitées. Cependant, on observe plus fréquemment des réponses faibles à l'arginine ou à l'hyperglycémie provoquée orale que chez le sujet non diabétique (TCHOBROUTSKY, 1969).

L'obèse diabétique, comme l'obèse non diabétique, montrent une réponse anormalement diminuée à la stimulation par l'hyperglycémie provoquée orale (YALOW et al, 1965 ; TCHOBROUTSKY et al, 1969), par l'arginine (TCHOBROUTSKY et al, 1969), par l'hypoglycémie insulinique (YALOW et al, 1965), par l'administration de 2-désoxyglucose (WAGIENKA et al, 1967) et par le jeûne prolongé (ROTH, 1963).

Les sécrétions spontanées cycliques nycthémerales ont été absentes chez 5 diabétiques obèses, non insulino-dépendants, soumis à un jeûne de 24 heures (BENSASSON, ROSSELIN, TCHOBROUTSKY, FREYCHET et ASSAN, 1969).

Des valeurs sporadiquement élevées à jeun ont exceptionnellement été rencontrées chez l'obèse diabétique.

III - DISCUSSION

A - Valeur initiale élevée

1°) Rôle du glucose et du défaut d'utilisation intracellulaire du glucose : le déficit en substrat énergétique.

Le taux plasmatique élevé de STH observé à l'arrivée chez des patients en acido-cétose, alors que la glycémie et les acides gras libres sont élevés, est probablement dû au défaut d'utilisation cellulaire du glucose.

En 1963, ROTH, GLICK, YALOW et BERSON ont démontré l'existence d'un contrôle de la sécrétion de S.T.H. par les variations de la glycémie chez le sujet normal. L'administration de glucose entraîne une baisse du taux plasmatique de STH, l'hypoglycémie insulínique est suivie d'une sécrétion de STH. Après absorption de glucose par voie buccale, le taux plasmatique de STH s'abaisse, tandis que la glycémie s'élève, puis, secondairement une sécrétion de STH se produit chez la plupart des sujets, survenant entre la 2ème et la 5ème heures, alors que la glycémie s'abaisse.

Le stimulus de cette sécrétion de STH est en fait, plus que le taux de la glycémie, la concentration intracellulaire du glucose. C'est d'ailleurs la situation observée au cours de l'acido-cétose diabétique, où une glycémie élevée s'accompagne en fait d'une glycopénie intracellulaire.

C'est aussi une situation métabolique analogue qu'entraîne l'administration de 2-desoxyglucose. Ce sucre non métabolisable dans la cellule pénètre dans la cellule, de façon compétitive avec le glucose. Il s'en suit une glycopénie intracellulaire plus ou moins intense, alors même que la glycémie est normale. Il en résulte une sécrétion de STH (ROTH, 1963).

Inversement, l'administration de fructose per os et d'insuline intra-veineuse entraîne une hypoglycémie, mais pas de sécrétion de STH (BAYLISS, 1968).

Au cours de l'hypoglycémie insulinaire, la sécrétion de STH se produit non pas au moment du maximum hypoglycémique, moment où la glyco-cystie est élevée, mais 60 à 90 minutes après l'injection d'insuline, alors que la glycémie s'élève.

Cependant, on peut penser que seules les variations aiguës de la glycémie et du glucose intracellulaire entraînent une sécrétion de STH. Les hypoglycémies organiques de l'adulte ne s'accompagnent en effet que rarement d'un taux élevé de STH (FREYCHET et coll., 1967 ; MARKS et coll. 1967).

Enfin, on peut dire que la sécrétion de STH est bien induite par la glycopénie intracellulaire et non par l'hypoglycémie en tant que stress : en effet, une diminution très modeste de la glycémie, aussi faible que de 0,10 g/l, est incapable d'entraîner les manifestations cliniques de l'hypoglycémie, mais provoque la sécrétion de STH.

Cet effet stimulant de la glucopénie sur la STH nécessite l'intégrité fonctionnelle des récepteurs hypothalamo-hypophysaires.

Finalement, donc, c'est le déficit en substrat énergétique qui entraîne la sécrétion de STH, mais aussi de cortisol, de glucagon et des catécholamines au cours du coma diabétique.

En ce sens, cette situation métabolique doit être rapprochée, en tant que stimulant la sécrétion de STH, de l'élévation de cette hormone au cours du jeûne (ROTH et coll., 1963) ou de l'exercice musculaire intense (ROTH et coll., 1963).

2°) Les taux élevés de STH plasmatique observés au cours de l'acido-cétose peuvent être dus à des stimuli non spécifiques, induits par le stress, comme cela a été montré chez le sujet normal soumis à des stimuli nociceptifs (GLICK, ROTH, YALOW, BERSON, 1965 ; SCHALCH, 1967; BAYLIS et coll. 1968).

a) Tous les stress physiques, comme une ponction artérielle par exemple, une anesthésie, ou même psychique (appréhension par exemple) (GREENWOOD et LANDON), sont capables d'élever l'hormone de croissance.

Ainsi s'explique la variabilité des valeurs observées d'un jour à l'autre, d'un prélèvement à l'autre, chez un même malade.

Ainsi une sécrétion de STH observée au cours d'une stimulation donnée "peut être indépendante du stimulus spécifiquement employé" (BUCKLER, 1970).

Pour dissocier l'effet spécifique du stimulus de l'effet non spécifique du stress, des artifices peuvent être utilisés, en particulier celui qui consiste à comparer les variations concomitantes du cortisol et des catécholamines, hormones plus spécifiques des situations de stress (BAYLISS, 1968).

b) Or, au cours de l'acido-cétose sévère, la sécrétion de somathormone s'accompagne d'une sécrétion du cortisol et du glucagon (ASSAN, HAUTECOUVERTURE, GUILLEMANT, DAUCHY, PROTI et PEROT, 1969), et aussi d'une excrétion urinaire exagérée des V.M.A. (ASSAN, DAUCHY, BOYER : résultats non publiés). Mais, durant le traitement, le cortisol plasmatique décroît, alors que le taux plasmatique de la STH augmente.

c) Rôle des catécholamines dans la sécrétion de STH

L'administration isolée d'adrénaline ne modifie pas chez l'homme la concentration plasmatique de la S.T.H. (RABINOWITZ, MERIMEE, BURGESS et RIGGS, 1966 ; BLACKARD et HEIDINGSFELDER, 1968 ; BLACKARD et HUBBELL, 1970), mais l'utilisation de bloqueurs sélectifs des alpha ou bêta récepteurs adrénergiques chez les humains normaux, soumis à une hypoglycémie

insulinique, a permis de conclure que les alpha récepteurs adrénergiques sont impliqués dans la sécrétion de STH et les bêta récepteurs dans l'inhibition de cette sécrétion. En effet, la phentolamine inhibe la sécrétion de STH induite par l'hypoglycémie, alors que le propranolol l'amplifie. Isolément, ni la régitine ni le propranolol, ni la théophylline ne modifient les taux plasmatiques de STH. Une sécrétion de STH par le propranolol seul a été observée par d'autres auteurs (IMURA et coll., 1968; ENSINCK et coll., 1970) (nous verrons l'explication possible de cette contradiction plus loin).

Par contre, l'association de propranolol et d'adrénaline entraîne une sécrétion de STH (BLACKARD et HUBBELL, 1970).

Ceci montre pour ces auteurs que l'absence de réponse à l'adrénaline seule ne tient pas à son impossibilité de pénétrer les structures nerveuses hypothalamiques. Cela montre au contraire que les catécholamines ne jouent aucun rôle physiologique dans la sécrétion de la STH.

3°) Rôle joué par les acides aminés dans la sécrétion de S.T.H.

FELIG, MARLISS, OHMAN et CAHILL (1970) ont montré qu'il existe une augmentation de l'amino-acidémie dans l'acido-cétose.

Or, on sait l'action sécrétrice des acides aminés sur la STH. En effet :

- un repas protéique sous forme de viande entraîne une augmentation du taux plasmatique de la STH dans les 2 à 4 heures qui suivent le repas (RABINOWITZ, MERIMEE, MAFFREZZOLI et BURGESS, 1966) ;

- l'injection intra-veineuse d'A.A. entraîne une sécrétion de STH, l'arginine étant le plus puissant de ces acides aminés sur la sécrétion (KNOPF, CONN, FAJANS, FLOYD, GUNTSCHKE et RULL, 1965 ; MERIMEE, LILLICRAP et RABINOWITZ, 1965) ;

- la sécrétion de STH induite par les acides aminés se fait peut-être par une action directe sur l'hypophyse, par des mécanismes différents de celle induite par l'hypoglycémie

En effet, l'administration de glucose simultanée inhibe la sécrétion de STH induite par l'insuline, mais pas celle induite par l'arginine.

D'autre part, le cortisol diminue la réponse à l'insuline, mais pas celle à l'arginine (c'est d'ailleurs ce que l'on observe au cours de la maladie de Cushing) (STRAUCH, MODIGLIANI, LUTON et BRICAIRE, 1969).

Dans le cas de l'acido-cétose diabétique, l'hyperaminoacidémie, pour être indiscutable, n'en a probablement qu'un rôle accessoire, augmentant la sécrétion de STH.

B - Elévation secondaire de la S.T.H.

1°) L'augmentation secondaire de la STH, qui a été le plus souvent observée à la 2ème heure du traitement par l'insuline, est peut-être plus surprenante.

En effet, à ce moment, l'utilisation cellulaire du glucose est probablement améliorée. On pourrait s'attendre alors à une chute de la sécrétion de STH. L'augmentation observée pourrait être due, même en l'absence d'hypoglycémie, à l'importante chute de la glycémie (CRYER et DAUGHADAY, 1970), malgré la meilleure utilisation cellulaire de glucose.

Nous suggérons la potentialisation par la chute spectaculaire des A.G.L., de la sécrétion de STH induite par la cataglycémie, chez nos patients traités par le nicotinate de sodium : la sécrétion de STH est d'autant plus élevée et significativement plus prolongée que les A.G.L. chutent plus vite, atteignant les taux les plus bas (peut-être d'ailleurs le nicotinate de sodium a-t-il eu d'autres impacts, non mesurés, chez nos malades, influençant la sécrétion de STH ?).

2°) Rôle des A.G.L. dans la sécrétion de la S.T.H.

Cette hypothèse amène à considérer le problème du rôle des AGL dans la régulation de la STH. Relativement peu d'éléments nous permettent d'apporter une réponse à cette question :

- Chez le sujet normal, l'acide nicotinique stimule la STH, sans aucune modification de la glycémie.

On invoque une action par l'intermédiaire des A.G.L. (IRIE et coll., 1967 ; IRIE et coll., 1970).

Par contre, une élévation du taux des AGL n'entraîne pas une diminution du taux de la STH (SCHLACH et KIPNIS, 1965 ; BAYLISS et coll., 1968).

BLACKARD, BOYLEN, HINSON et NELSON (1969) ont montré qu'une hyperlipémie expérimentale induite empêche la sécrétion de STH post-insulinique (ce fait n'a pas été observé par BAYLISS et coll., 1968).

BLACKARD, HULL et LOPEZ (1971) ont récemment confirmé que l'administration intra-veineuse de lipides et d'héparine inhibe la sécrétion de STH à la fois post-insulinique et de l'arginine.

Une preuve indirecte du rôle joué par la chute des A.G.L. plasmatiques sur la sécrétion de STH peut être trouvée dans l'étude sur le propranolol : une sécrétion de STH induite par le propranolol a été observée par IMURA, KATO, IKEDO, NORINOTO, YAMATA et FUKASE (1968), et par ENSINCK, STOLL, GALE, SANTEN, TAUBER et WILLIAMS (1970) ; mais pas par BLACKARD et HEIDINGSFELDER (1968) qui, utilisant le propranolol seul, n'ont observé de sécrétion de STH que chez un sujet sur 5 testés. Chez ce sujet, les A.G.L. chutaient à un taux de base à 655 $\mu\text{M/L}$, à 394 $\mu\text{M/L}$.

Ainsi, les résultats contradictoires obtenus avec le propranolol seul peuvent être dûs, non à une action directe sur le cerveau (comme en particulier sur les centres adrénergiques, hypothalamiques, de la sécrétion de STH, ces expérimentations tentaient de le démontrer), mais plutôt

à la disparition de la chute du taux des A.G.L., comme d'ailleurs le soupçonnaient BLACKARD et HUBBELL (1970).

- L'élévation sérique du taux des corps cétoniques n'influence pas le taux de la S.T.H. (BLACKARD et HEIDINGSFELDER, 1969).

IV - CONCLUSION

Durant l'acido-cétose diabétique, l'augmentation de la sécrétion de STH observée après l'institution de l'insulinothérapie peut être due à la chute de la glycémie, mais aussi à celle des acides gras libres, en dépit d'une meilleure utilisation cellulaire de glucose. Le nicotinate de sodium potentialise ce phénomène.

On doit souligner le fait que le nicotinate de sodium raccourcit la durée de la cétose, malgré les taux élevés de S.T.H. durant cette même période : la puissante action antilipolytique de l'insuline et du nicotinate de soude surpasse l'action lipolytique de la surproduction de S.T.H.

RESUME

Le taux plasmatique de l'hormone de croissance (S.T.H.) a été mesuré dans 33 cas d'acido-cétoses diabétiques sévères, avant toute thérapeutique, puis toutes les 2 heures pendant huit heures.

Les patients ont été répartis, après tirage au sort, en deux groupes respectivement traités par l'insuline et l'insuline plus nicotinate de soude (les posologies d'insuline, de liquides et d'électrolytes administrés ayant été standardisées).

La moyenne générale des taux initiaux de S.T.H. avant tout traitement a été trouvée élevée, sauf dans 4 cas où les valeurs initiales étaient basses.

Après la 2ème heure, le taux d'hormone de croissance diminue. Les valeurs individuelles varient grandement d'un sujet à l'autre, sans rapport avec la sévérité de l'acido-cétose.

Aucune influence de l'âge ou du sexe ne peut être trouvée.

Les épisodes d'hypoglycémie en cours de traitement ont été soigneusement évités et ne peuvent être incriminés dans le déclenchement des pics de sécrétion de S.T.H.

La capacité individuelle de sécréter de la S.T.H. apparaît à l'évidence chez deux patients ayant eu une récurrence de leur acido-cétose.

L'importance de la sécrétion de S.T.H. n'a pas influencé la durée de la cétonurie.

Une différence a été observée dans les deux groupes de patients traités avec insuline seule ou associée au nicotinate de soude : l'augmentation de la S.T.H. plasmatique a été plus importante et significativement plus prolongée chez les patients du second groupe, alors que la moyenne de départ était identique dans les deux groupes.

La chute du taux plasmatique des acides gras libres et du glycérol était significativement plus rapide avec la nicotinate de sodium.

La chute de la glycémie était similaire dans les deux groupes.

Ceci amène à penser que la rapidité et l'importance de la chute des acides gras libres plasmatiques contribuent à augmenter la libération secondaire d'hormone de croissance durant le traitement des patients acido-cétosiques.

TABLEAU I

CAS	Nicot. Na	T ₀	2 h	4 h	6 h	8 h
BOU...	0	0.6	0.6	0	0.6	0.6
MAU...	0	2.4	0.6	0.5	0	0.4
MAT...	0	11.0	25.0	10.0	4.4	0.4
SAU...	0	2.2	20.0	2.8	0.6	1.1
BER...	0	22.0	6.0	4.3	4.3	1.5
BEL...1	0	6.7	16.7	-	10.0	13.0
BEL...2	0	8.5	48.0	16.0	-	-
BEL...4	0	5.0	30.0	-	2.8	6.5
ALL...1	0	0.4	0	0	0	0.4
ALL...2	0	1.0	1.5	1.3	-	-
PIN...	0	10.5	0.7	0.5	0.4	0.7
GON...	0	11.5	-	-	-	-
POU...	0	3.5	8.8	17.0	14.0	6.5
VIL...	0	-	14.5	6.8	2.2	1.9
BLA...	0	48.0	14.0	11.5	6.5	4.0
LEF...	0	6.6	6.0	5.8	2.4	1.4
W...	0	2.2	6.5	2.4	2.0	1.3
MOT...	0	6.5	6.0	8.5	2.8	2.7
m		8.7	12.0	5.8	3.5	2.8
<u>±</u> sem		2.7	3.1	1.4	1.0	0.8

Taux de l'hormone de croissance en nanogrammes/ml au cours d'acido-cétoses diabétiques, en l'absence d'adjonction de nicotinate de sodium.

T₀ = heure d'arrivée ; T 2 h, 4 h, 6 h, 8 h : heures après le début du traitement

m ± sem : moyenne ± écart type

TABLEAU II

CAS	Nicot. Na	T ₀	2 h	4 h	6 h	8 h
GUY...	+	5.0	11.5	3.5	3.5	1.5
BRO...	+	7.5	41.0	8.8	3.0	18.0
BEL...3	+	-	86.0	4.8	1.0	7.0
RLE...	+	2.5	20.0	2.8	15.0	11.5
SAB...	+	19.0	19.0	17.0	11.0	18.0
LEB...	+	10.0	13.0	-	-	-
CHA...	+	4.2	15.0	8.8	5.5	4.6
LOU...	+	8.8	7.7	11.5	9.0	8.0
MAR...	+	7.5	9.0	-	-	-
Y...	+	-	-	9.0	4.2	-
TOU...	+	5.0	6.0	2.8	3.5	3.5
GOS...	+	15.0	15.0	14.0	20.0	11.5
BAR...	+	14.0	12.0	13.0	13.0	10.0
DUM...	+	5.2	4.7	3.5	2.4	2.0
CHE...	+	1.2	4.2	3.8	3.5	11.0
m		8.0	18.8	7.9	7.2	8.9
+ sem		1.4	5.7	1.3	1.6	1.6
S		ns	ns	ns	+	++

Taux de l'hormone de croissance en nanogrammes/ml au cours d'acido-cétoses diabétiques, avec adjonction de nicotinate de sodium.

S = signifiante ns = non significatif + p ≤ 0.05 (test de Student)
 ++ p ≤ 0.01

FIG1 Hormone S.T.H.

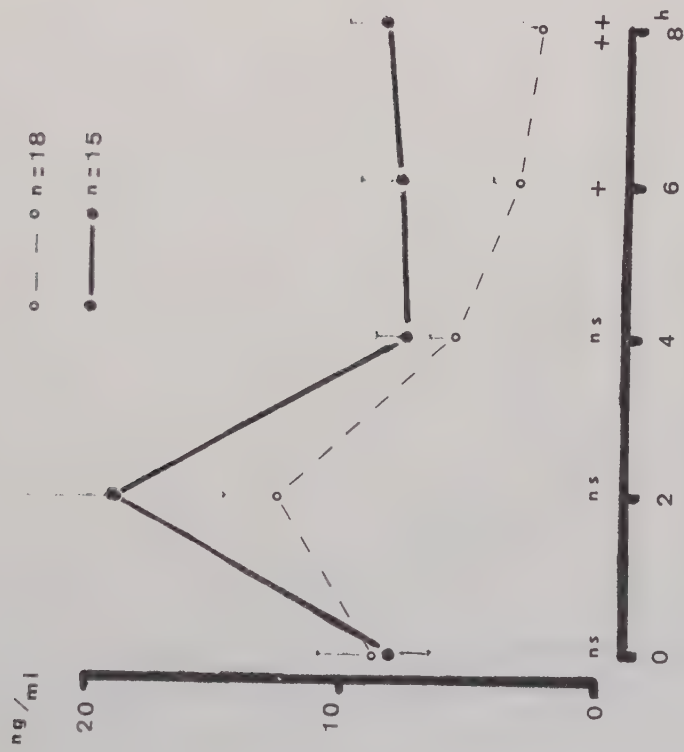
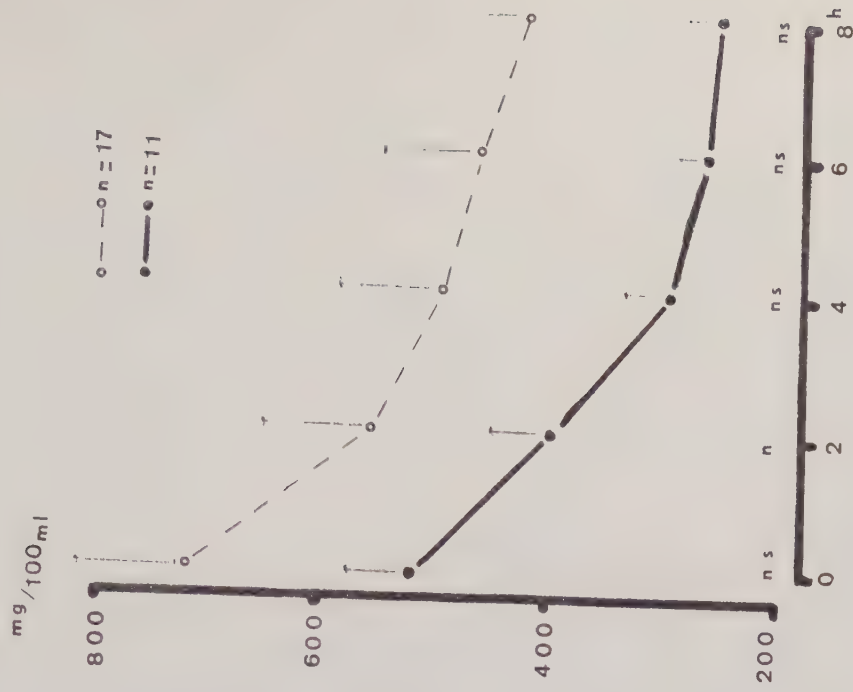


FIG.2 Glycémies



EVOLUTION DU TAUX PLASMATIQUE DE LA S.T.H. (Fig. 1) ET DES GLYCEMIES (Fig. 2)

Légendes : --- : sans nicotine de sodium ; — : adjonction de nicotinate de sodium ; T₀ : heure d'arrivée ; 2, 4, 6, 8 h : heures de traitement ; ns : non significatif ; + : significatif : p ≤ 0,05 ; ++ : très significatif : p ≤ 0,01 ; n : nombre de malades

FIG. 3 ACIDES GRAS LIBRES

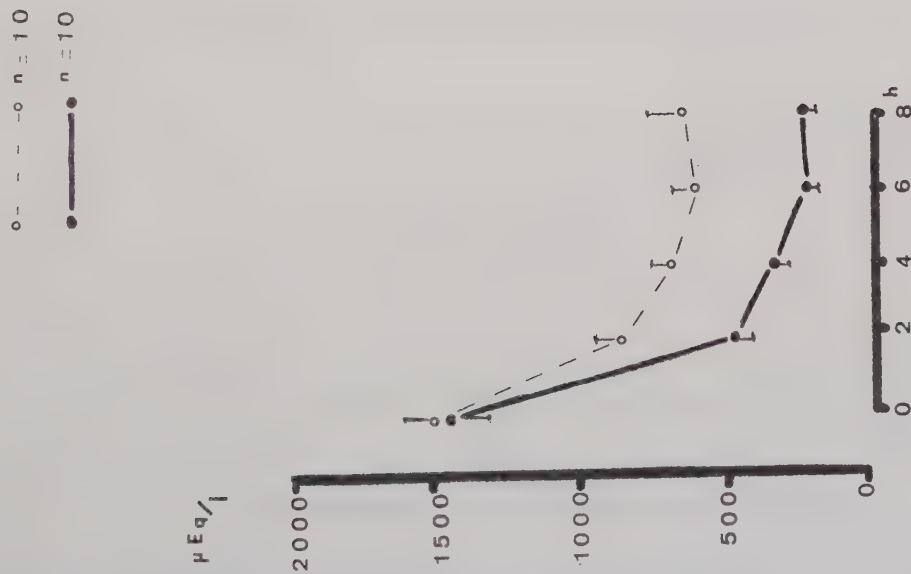
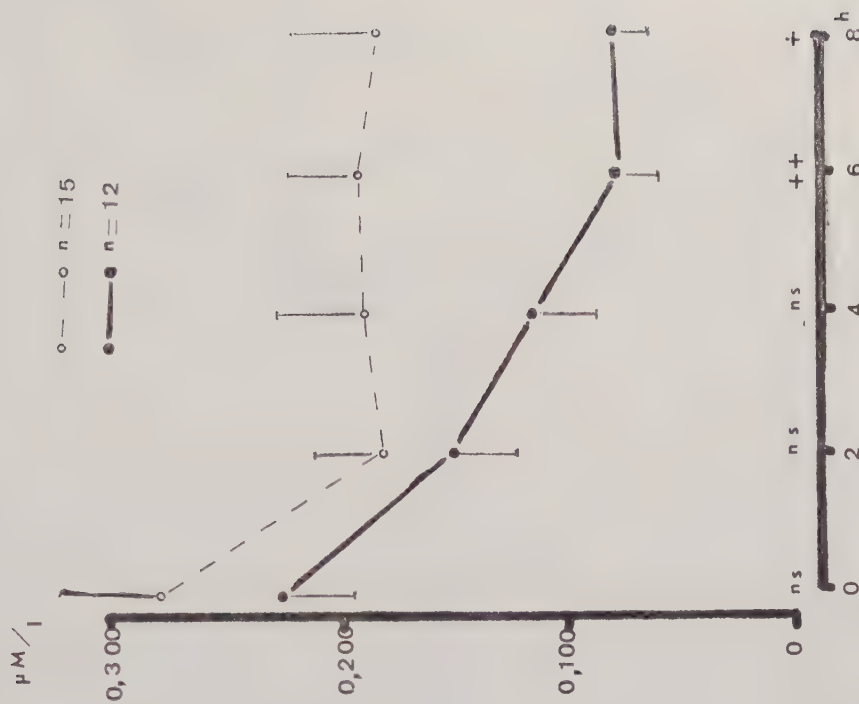


FIG. 4 GLYCEROL



EVOLUTION DU TAUX PLASMATIQUE DES ACIDES GRAS LIBRES (Fig. 3) ET DU GLYCEROL (Fig. 4)

Légendes : --- : sans nicotinate de sodium ; — : adjonction de nicotinate de sodium ; T_0 : heure d'analyse ; 2, 4, 6, 8 h : heures de traitement ; ns : non significatif ; + : significatif ; p : $p \leq 0,05$; ++ : très significatif ; p : $p \leq 0,01$; n : nombre de malades

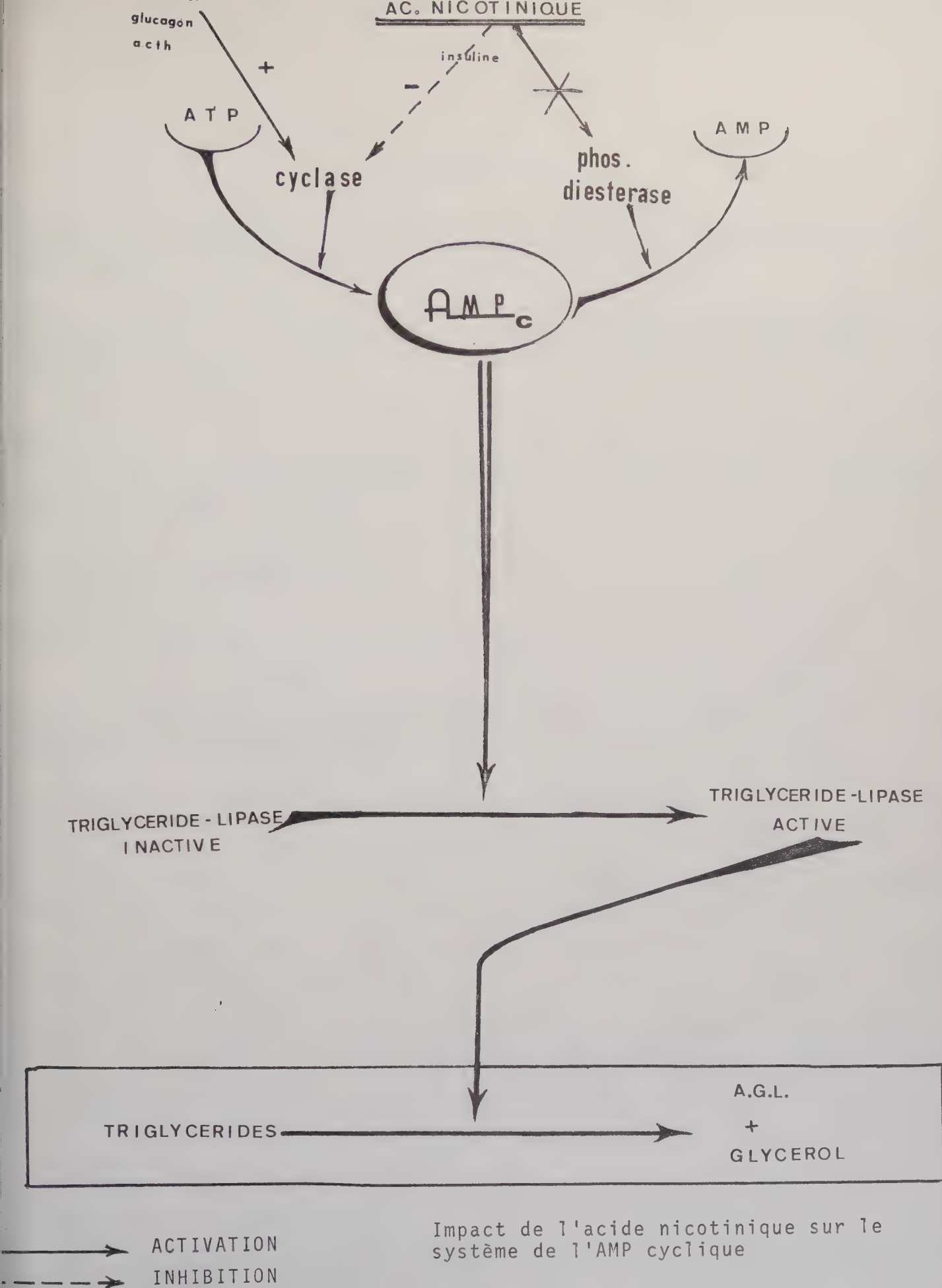


FIG 5

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMS (R.L.), PARKER (M.L.), BLANCO (S.), REICHLIN (S.), DAUGHADAY (W.H.)
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion.
Endocrinology - 1966, 78, 605.

ASSAN (R.), AUBERT (Ph.), SOUCHAL (B.), TCHOBRUTSKY (G.), DEROT (M.)
Analyse de 154 cas d'acidoses graves chez des diabétiques (1963-1967).
Expérience d'un centre urbain de traitement d'urgence du coma diabétique.
Presse Méd. 1969, 77, 423.

ASSAN (R.), HAUTECOUVERTURE (G.), GUILLEMANT (S.), DAUCHY (F.), PROTI (A.),
DEROT (M.)
Evolution de paramètres hormonaux (glucagon, cortisol, hormone somatotrope)
et énergétiques (glucose, acides gras, glycérol libre) dans 10 acido-cétoses
diabétiques graves traitées.
Pathol. Biol. 1969, 17, 1095.

ASSAN (R.), TCHOBRUTSKY (G.)
Résultats non publiés (1971).

ASSAN (R.)

BAKER (L.), ROOT (A.), HAQUE (N.), KAYE (H.)
Metabolic homeostasis in juvenile diabetes mellitus.
Metabolism - 1969, 18, 110.

BAYLIS (E.M.), GREENWOOD (G.), JAMES (V.), JENKINS (J.), LANDON (J.),
MARKS (V.), SAMOLS (E.)
An examination of the control mechanisms postulated to control growth
hormone secretion in man.
in "Growth Hormone", 1 vol. PECILE (A.) and MULLER (E.E.), Edt., Excerpta
Medica Found. Amsterdam, 1968, Int. Congress Series n° 158, p. 89.

BECK (P.), PARKER (M.L.), DAUGHADAY (W.H.)
Paradoxical hypersecretion of growth hormone response to glucose.
J. Clin. Endocr. Metab. 1966, 26, 463.

BENSASSON (M.), ROSSELIN (G.), TCHOBRUTSKY (G.), FREYCHET (P.), ASSAN (R.)
Etude de la glycémie et du taux plasmatique des acides gras libres, de l'in-
suline et de l'hormone de croissance chez l'obèse diabétique ou non, à jeun
au cours d'un nyctémère.
C.R. Acad. Sci. Ser. D. 1969, 268, 1207.

BJORNTORP (P.)
Metabolism - 1965, 14, 836.

BLACKARD (W.G.), HUBBELL (G.J.)
Stimulatory effect of exogenous catecholamines on plasma HGH concentrations
in presence of bêta adrenergic blockade.
Metabolism - 1970, 19, 547.

BLACKARD (W.G.), BOYLEN (C.T.), HINSON (T.C.), NELSON (N.C.)
Effect of lipid and ketone infusions on insulin-induced growth hormone elevations in rhesus monkeys.
Endocrinology - 1969, 85, 1180.

BLACKARD (W.G.), HEIDINGSFELDER (S.A.)
Effect of ketone on plasma growth hormone concentrations.
J. Endocr. 1969, 34, 675-676.

BLACKARD (W.G.), WADDELL (C.C.)
Cholinergic blockade and growth hormone responsiveness to insulin hypoglycemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1969, 131, 192.

BLACKARD (W.G.), HEIDINGSFELDER (S.A.)
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 1407-1414.

BLANCO (S.), SCHALCH (D.S.), REICHLIN (S.)
Control of growth hormone secretion by gluco-receptors in the hypothalamic pituitary unit.
Fed. Proc. 1966, 25, 191.

BOYD (A.E.), LEOVITZ (H.E.), PFEIFFER (J.B.)
Stimulation on human growth hormone secretion by L-Dopa.
N. Eng. J. Med. 1970, 283, 1425.

BUCKLER (J.M.H.)
Spontaneous variations in serum growth hormone levels.
Acta Endocr. 1970, 65, 342.

CARLSON (L.A.), ÖRÖ (L.), ÖSTMAN (J.)
Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia.
Acta Med. Scand. 1968, 183, 457-465.

CRYER (P.E.), DAUGHADAY (W.H.)
Diabetic ketosis.
Serial plasma growth hormone concentrations during therapy.
Diabetes - 1970, 19, 519.

CZERNICHOW (P.), RAPPAPORT (R.), BAILLY-DUBOIS (S.M.)
Plasma growth hormone (GH) variations during sleep in normal and sick children.
2nd International Symposium on Growth Hormone - Milan 1971.

DOLE (V.P.), MEINERTZ (H.)
Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissue.
J. Biol. Chem. 1960, 235, 2595-2599.

ENSINCK (J.W.), STOLL (R.H.), GALE (C.C.), SANTEN (R.J.), TOUBER (J.L.), WILLIAMS (R.H.)
Effect of aminophylline on the secretion of insulin, glucagon, luteinizing hormone and growth hormone in humans.
J. Clin. Endocr. Metab. 1970, 31, 153.

FELIG (P.), MARLISS (E.), OHMAN (J.L.), CAHILL (G.F.)
 Plasma amino acid levels in keto-acidosis.
 Diabetes - 1970, 19, 727.

FLOYD (J.C.), FAJANS (S.S.), CONN (J.W.), KNOPF (F.F.), RULL (J.)
 Stimulation of insulin secretion by amino acids.
 J. Clin. Invest. 1966, 45, 1487.

FRANTZ (A.G.), HASSELBACH (S.S.), LIBERT (O.)
 Studies of the effect of hypothalamic extracts on somatotrophic pituitary function.
 Acta Endocr. 1962, 41, 336.

FRANTZ (A.G.), RABKIN (M.T.)
 Human growth hormone clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids.
 N. Eng. J. Med. 1964, 271, 1375.

FREYCHET (P.), ROSSELIN (G.), ASSAN (R.), DOLAIS (J.), TCHOBROUTSKY (G.), DEROT (M.)
 Absence d'élévation à jeun des taux de l'hormone de croissance et du glucagon dans 12 cas d'hypoglycémie spontanée (stimulation par perfusion d'arginine).
 6ème Congrès Fed. Int. Diabète, Stockholm, 30 juillet - 4 août 1967 - Excerpta Med. Found. (Abstract n° 416).

GLICK (S.M.)
 Hypoglycemia threshold for human growth hormone release.
 J. Clin. Endocr. Metab. 1970, 30, 619.

GLICK (S.M.), GOLDSMITH (S.)
 The physiology of growth hormone secretion.
 in "Growth Hormone", 1 vol. PECILE (A.) and MULLER (E.E.), Edt., Excerpta Medica Found. Amsterdam 1968, Int. Congress Series n° 158, p. 84.

GLICK (S.M.), ROTH (J.), YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
 Immunoassay of human growth hormone in plasma.
 Nature - 1963, 199, 784.

GLICK (S.M.), ROTH (J.), YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
 The regulation of growth hormone secretion.
 Recent Prog. Hormone Res. 1965, 21, 241.

GREENWOOD (F.C.), LANDON (J.)
 Growth hormone secretion in response to stress in man.
 Nature - 1966, 210, 540.

HANSEN (A.P.)
 Abnormal serum growth hormone response to exercise in juvenile diabetes.
 J. Clin. Invest. 1970, 49, 1467.

HANSEN (A.P.), JOHANSEN (K.)
 Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normales and juvenile diabetics.
 Diabetologia - 1970, 6, 27.

HUNTER (W.M.), RIGAL (W.M.)

The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents.

J. Endocr. 1966, 34, 147.

HUGGETT (A.S.G.), NIXON (D.A.)

Use of glucose oxydase, peroxydase and 0-dianisidine in the determination of blood and urine glucose in response to stress in man.

Lancet - 1957, 11, 368.

IMMURA (J.), KATO (Y.), IKEDA (M.), MORIMOTO (M.), YAWATA (M.), FUKASE

Increase plasma levels of growth hormone during infusion of propranolol.

J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 1079.

IRIE (M.), SAKUMA (M.), TSUHIMA (T.), SHIZUME (T.), NAKAO (K.)

Effect of nicotinic acid administration on plasma growth hormone concentrations.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1967, 126, 708-711.

IRIE (M.), TSUHIMA (T.), SAKUMA (M.)

Effect of nicotinic acid administration on plasma HGH, FFA, glucose in obese subjects and in hypopituitary patients.

Metabolism - 1970, 19, 972.

KLEINKNECHT (D.), ROSSELIN (G.), TCHOBRUTSKY (G.), DOLAIS (J.)

Administration intra-veineuse de lysine-8-vasopressine et d'ocytocine synthétiques. Effets sur les taux plasmatiques de l'hormone de croissance, de l'hormone folliculo-stimulante et de l'insuline.

Presse Méd. 1969, 77, 856.

KNOFF (R.W.), CONN (J.W.), FAJANS (S.S.), FLOYD (J.C.), GUNTSCHKE (E.M.), RULL (J.A.)

Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino-acids.

J. Clin. Endocr. Metab. 1965, 25, 1140.

KRISHNA (G.), WEISS (B.), DAVIES (J.I.), HYNIE (S.)

Fed. Proc. 1966, 25, 719.

KRULICH (L.), Mc CANN (S.M.)

Effect of GH-releasing factor and GH-inhibiting factor on the release and concentration of GH in pituitaries incubated in vitro.

Endocrinology - 1969, 85, 319-324.

KRULICH (L.), DHARIMAL (A.P.S.), Mc CANN (S.M.)

Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro.

Endocrinology - 1968, 83, 783-790.

KRULICH (L.), Mc CANN (S.M.)

Evidence for the presence of growth hormone releasing factor in blood of hypoglycemic hypophysectomized rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 122, 668.

LEVINE (R.A.)

Stimulation of plasma insulin and growth hormone in man by cyclic 3'5'AMP.
J. Clin. Invest. 1968 a, 47, 62 a (abstract).

LEVINE (R.A.)

Effects of exogenous adenosine 3',5' - monophosphate in man.
II - Glucose, nonesterified fatty acid and cortisol responses.
Metabolism - 1968 b, 17, 34.

LI (C.H.)

The chemistry on human pituitary growth hormone - 1956 - 1966.
in "Growth Hormone", 1 vol. PECILE (A.) and MULLER (E.E.), Edt., Excerpta
Medica Found. Amsterdam, 1968, Int. Congress Series, n° 158, p. 3.

LI (C.H.), LIU (W.K.), DIXON (J.S.)

Human pituitary growth hormone. XII - The amino acid sequence of the hormone.
J. Amer. Chem. Soc. 1966, 88, 2050.

LUFT (R.), CERASI (E.), MADISON (L.L.), VON EULER (U.S.), DELLA CASA (L.)
ROOVETE (A.)

Effect of a small decrease in blood-glucose on plasma growth hormone and
urinary excretion of catecholamines in man.
Lancet - 1966, II, 254.

MACE (J.W.), GOTLIN (R.W.), SASSIN (J.F.), PARKER (D.C.), ROSSMAN (L.G.)
Usefulness of post-sleep human growth hormone release as a test of physiologic growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. Metab. 1970, 31, 225.

MARKS (V.), GREENWOOD (F.C.), HOWORTH (P.J.N.), SAMOLS (E.)

Plasma growth hormone levels in spontaneous hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1967, 4, 523.

MERIMEE (T.J.), BURGESS (J.A.), RABINOWITZ (D.)

Arginine infusion in maturity onset diabetes mellitus.
Lancet - 1966, I, 1300-1301.

MERIMEE (T.J.), BURGESS (J.A.), RABINOWITZ (D.)

Sex determined variation in serum insulin and growth hormone response to
amino acid stimulation.
J. Clin. Endocr. Metab. 1966, 26, 791.

MERIMEE (T.J.), LILLICRAP (D.A.), RABINOWITZ (D.)

Effect of arginine on serum-levels of human growth hormone.
Lancet - 1965, II, 668.

MITCHELL (M.L.), SUVUNRUNGSI (P.), SAWIN (C.T.)

Effect of propranolol on the response of serum growth hormone to glucagon.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 32, 470.

MOLNAR (G.D.), ACKERMAN (E.), ROSEVEAR (J.H.), GATEWOOD (L.C.), MOXNESS (K.)
Continuous blood glucose analysis in ambulatory fed subjects. I - General methodology.
Mayo Clinic Proc. 1968, 43, 833.

- PALLOTA (J.A.), KENNEDY (P.J.)
Response of plasma insulin and growth hormone to carbohydrate and protein feeding.
Metabolism - 1968, 17, 901.
- PARKER (M.L.), MILDES (R.S.), CHAO (K.L.), CORNBLATH (M.), KIPNIS (M.D.)
Juvenile diabetes mellitus, a deficiency in insulin.
Diabetes - 1968, 17, 27.
- PIMSTONE (B.L.), WITTMANN (W.), HANSEN (J.D.L.), MURRAY (P.)
Growth hormone and kwashiorkor.
Lancet - 1966, II, 779-780.
- QUABBE (H.J.)
Plasma growth hormone response to vasopressin. Comparison with saline infusion in normal subjects and with insulin-induced hypoglycaemia in patients with intra- and supra-sellar tumours.
Acta Endocr. 1970, 63, 359.
- QUABBE (H.J.), SCHILLING (E.), HELGE (H.)
Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults.
J. Clin. Endocr. Metab. 1966, 26, 1173.
- RABINOWITZ (D.), MERIMEE (T.J.), BURGESS (J.A.), RIGGS (L.)
Growth hormone and insulin release after arginine : indifference to hyperglycemia and epinephrine.
J. Clin. Endocr. Metab. 1966, 26, 1170-1172.
- RABINOWITZ (D.), MERIMEE (T.J.), MAFFEZZOLI (R.), BURGESS (J.A.)
Patterns of hormonal release after glucose, protein and glucose plus protein.
Lancet - 1966, II, 454.
- RABINOWITZ (D.), MERIMEE (T.J.), NELSON (J.K.), SCHULTZ (R.S.), BURGESS (J.A.)
The influence of proteins and amino-acids on growth hormone release in man. in "Growth Hormone", 1 vol. PECILE (A.) and MULLER (E.E.), Edt., Excerpta Medica Found. Amsterdam, 1968, Int. Congress Series.
- RIMDIN (D.L.), MERIMEE (T.J.), RABINOWITZ (D.), Mc KUSICK (V.A.)
Genetic aspects of clinical endocrinology. in "Recent Progress in Hormone Research", 1 vol. ASTWOOD (E.B.), Edt., Academic Press, New York, 1968, p. 365.
- RIMOIN (D.L.), MERIMEE (T.J.), Mc KUSICK (V.A.)
Growth hormone deficiency in man : an isolated recessively inherited defect.
Science - 1966, 152, 1635.
- ROBINSON (G.A.), BUTCHER (R.W.), SUTHERLAND (E.W.)
On the relation of hormone receptors to adenylyl cyclase. in "Fundamental concepts of drug-receptors interaction, TRIGGLE (D.J.), Edt., New York, Acad. Press, 1969, p. 59-91.
- ROSSELIN (G.), DOLAIS (J.), FREYCHET (P.)
Absorbants on hormone assay.
7th Intern. Congress of Clinical Chemistry, Geneva - Evian 1969.

ROTH (J.), GLICK (S.M.), YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
Secretion of human growth hormone : physiologic and experimental modification.

Metabolism - 1963 (a), 12, 577;

ROTH (J.), GLICK (S.M.), YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
Hypoglycemia : a potent stimulus to secretion of growth hormone.
Science - 1963 (b), 140, 987.

SCHALCH (D.S.)
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man.
J. Lab. Clin. Med. 1967, 69, 256.

SCHALCH (D.S.), KIPNIS (D.M.)
Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma nonesterified fatty acids.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 2010-2020.

SCHALLY (A.V.), SAWANO (S.), MULLER (E.E.), ARIMURA (A.), BOWERS (C.Y.), STEELMAN (S.L.)
Hypothalamic growth releasing factor (GRH). Purification and in vivo and in vitro studies.
in "Growth Hormone", 1 vol. PECILE (A.) and MULLER (E.E.), Edt., Excerpta Medica Found. Amsterdam, 1968, Int. Congress Series, n° 158, p. 185.

SHERMAN (L.), KIM (S.), BENJAMIN (F.), KOLODNY (H.D.)
Effect of chlorpromazine on serum growth hormone concentration in man.
N. Eng. J. Med. 1971, 284, 72.

SIMS (E.A.H.), KELLEHER (P.E.), HORTON (E.S.), GLUCK (C.M.), GOLDMAN (R.F.), ROWE (D.W.)
Experimental obesity in man. A preliminary report.
In "Physiopathology of adipose tissue", 1 vol., VAGUE (J.), Edt., Excerpta Medica Found., Amsterdam, 1969, p. 78.

SPINELLA (C.J.), MAGER (M.)
Modified enzymatic procedure for the routine determination of glycerol and triglycerides in plasma.
J. Lip. Res. 1966, 7, 167.

STRAUCH (G.), MODIGLIANI (E.), BRICAIRE (H.)
Growth hormone response to arginine in normal and hyperthyroid females under propranolol.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 606.

STRAUCH (G.), MODIGLIANI (E.), LUTON (J.P.), BRICAIRE (H.)
Partial somatotrophin insufficiency in Cushing's syndrome.
Acta Endocr. 1969, 60, 121.

SUKKAR (M.Y.), HUNTER (W.M.), PASSMORE (R.)
Changes in plasma levels of insulin and growth hormone levels after a protein meal.
Lancet - 1967, II, 1020.

TAKAHASHI (Y.), KIPNIS (D.M.), DAUGHADAY (W.H.)
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 2079.

TCHOBRUTSKY (G.)
Sécrétion de l'hormone de croissance et métabolisme énergétique chez l'homme.
Ann. Endocr. 1970, 31, 111.

TCHOBRUTSKY (G.), ROSSELIN (G.), ASSAN (R.), FREYCHET (P.), DEROT (M.)
Growth hormone secretion in obese subjects with and without diabetes.
Comparison with non-obese patients.
in "Physiopathology of adipose tissue", 1 vol., VAGUE (J.), Edt. Excerpta Medica Found., Amsterdam, 1969, p. 269.

TCHOBRUTSKY (G.), ASSAN (R.), ROSSELIN (G.), DEROT (M.)
Taux plasmatique de l'hormone somatotrope chez des diabétiques. Résultats de détermination à jeun, au repos et après administration d'arginine ou d'insuline.
Ann. Endocr. 1966, 27, 766.

TCHOBRUTSKY (G.), ROSSELIN (G.), ASSAN (R.), DEROT (M.)
Arginine infusion in diabetes mellitus.
Lancet - 1966, II, 498.

TROUT (D.A.)
Effect of hydrazine on plasma free fatty acids transport.
Biochem. Pharmacol. 1965, 14, 651-657.

UNGER (R.H.)
High growth hormone levels in diabetic keto acidosis. A possible cause of insulin resistance.
J. Amer. Med. Assoc. 1965, 961, 945-967.

UTIGER (R.D.), PARKER (M.L.), DAUGHADAY (W.H.)
Studies on human growth hormone. I - Radioimmunoassay for human growth hormone.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 254.

WEGIENKA (L.C.), GRODSKY (G.M.), KARAM (J.H.), GRASSO (S.G.), FORSHAM (P.H.)
Comparison of insulin and 2-deoxy-D-glucose-induced glucopenia as stimulation of growth hormone secretion.
Metabolism - 1967, 16, 245.

YALOW (R.S.), GLICK (S.M.), ROTH (S.M.), BERSON (S.A.)
Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 131, 357.

YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
Assay of plasma insulin in human subjects by immunological method.
Nature - 1959, 184, 1648.

